

表8 雄ラットの臓器重量(ホコッソ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

	Dose level(%)				
	0	0.04	0.2	1.0	1.5
No. of animals	12	11	12	12	24
B.W. (g)	635.4 ± 63.4 ^a	657.5 ± 98.4	595.3 ± 88.4	559.0 ± 93.7	477.3 ± 37.8
Brain (g)	2.00 ± 0.14	1.99 ± 0.17	1.99 ± 0.11	2.01 ± 0.12	1.99 ± 0.13
(g%)	0.32 ± 0.04	0.31 ± 0.06	0.34 ± 0.06	0.37 ± 0.06*	0.42 ± 0.04**
Thymus (g)	0.51 ± 0.14	0.56 ± 0.17	0.50 ± 0.19	0.44 ± 0.21	0.33 ± 0.09**
(g%)	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.02
Heart (g)	1.43 ± 0.15	1.42 ± 0.19	1.23 ± 0.11**	1.20 ± 0.20**	1.17 ± 0.14**
(g%)	0.23 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.22 ± 0.01	0.25 ± 0.02*
Lung (g)	1.68 ± 0.20	1.62 ± 0.12	1.53 ± 0.11	1.54 ± 0.21	1.40 ± 0.21**
(g%)	0.27 ± 0.03	0.25 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.28 ± 0.03	0.29 ± 0.04
Liver (g)	14.64 ± 1.75	14.05 ± 2.13	12.87 ± 2.34	12.29 ± 2.40*	10.42 ± 1.27**
(g%)	2.30 ± 0.13	2.14 ± 0.15	2.16 ± 0.18	2.19 ± 0.16	2.18 ± 0.17
Spleen (g)	0.97 ± 0.11	1.17 ± 1.00	0.89 ± 0.18	0.86 ± 0.20	0.77 ± 0.14
(g%)	0.15 ± 0.02	0.18 ± 0.16	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.16 ± 0.02
Kidney (g)	2.56 ± 0.22	2.57 ± 0.28	2.49 ± 0.38	2.52 ± 0.49	2.28 ± 0.21*
(g%)	0.40 ± 0.03	0.39 ± 0.03	0.42 ± 0.05	0.45 ± 0.06*	0.48 ± 0.05**
Adrenal (mg)	60.1 ± 9.2	58.2 ± 20.0	69.1 ± 12.7	65.8 ± 11.6	51.7 ± 7.6*
(mg%)	9.5 ± 1.3	9.9 ± 2.3	11.8 ± 2.4*	12.0 ± 2.5*	10.9 ± 1.6
Testis (g)	3.81 ± 0.41	3.65 ± 0.81	3.83 ± 0.36	3.82 ± 0.39	3.70 ± 0.28
(g%)	0.60 ± 0.08	0.55 ± 0.09	0.65 ± 0.10	0.69 ± 0.08*	0.78 ± 0.09**

^a : Mean ± SD

*,** : Significantly different from the untreated control value at the levels of p<0.05, p<0.01, respectively.

表9 雌ラットの臓器重量(ホコッシ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

	Dose level(%)				
	0	0.04	0.2	1.0	1.5
No. of animals	12	12	12	12	24
B.W. (g)	368.8 ± 69.0	352.4 ± 35.6	319.3 ± 66.7	230.6 ± 15.4	232.3 ± 20.2
Brain (g)	1.84 ± 0.10	1.89 ± 0.10	1.89 ± 0.05	1.88 ± 0.10	1.83 ± 0.07
(g%)	0.52 ± 0.10	0.54 ± 0.06	0.61 ± 0.12**	0.82 ± 0.05**	0.79 ± 0.07**
Thymus (g)	0.37 ± 0.16	0.26 ± 0.05**	0.23 ± 0.07**	0.17 ± 0.04**	0.17 ± 0.04**
(g%)	0.10 ± 0.03	0.07 ± 0.01*	0.07 ± 0.01*	0.07 ± 0.02**	0.08 ± 0.02**
Heart (g)	0.90 ± 0.08	0.84 ± 0.08*	0.78 ± 0.07**	0.67 ± 0.07**	0.67 ± 0.07**
(g%)	0.25 ± 0.04	0.24 ± 0.03	0.25 ± 0.04	0.29 ± 0.03*	0.29 ± 0.03**
Lung (g)	1.04 ± 0.14	1.09 ± 0.10	1.08 ± 0.09	0.96 ± 0.06*	0.90 ± 0.06**
(g%)	0.29 ± 0.07	0.31 ± 0.04	0.35 ± 0.06	0.42 ± 0.03**	0.39 ± 0.04**
Liver (g)	7.30 ± 1.00	6.95 ± 0.79	6.49 ± 1.05*	5.26 ± 0.42**	5.53 ± 0.43**
(g%)	2.01 ± 0.29	1.98 ± 0.15	2.06 ± 0.24	2.29 ± 0.20**	2.39 ± 0.22**
Spleen (g)	0.57 ± 0.08	0.58 ± 0.09	0.53 ± 0.10	0.46 ± 0.06**	0.43 ± 0.06**
(g%)	0.16 ± 0.02	0.17 ± 0.03	0.17 ± 0.04	0.20 ± 0.02**	0.19 ± 0.03**
Kidney (g)	1.66 ± 0.13	1.66 ± 0.12	1.57 ± 0.18	1.33 ± 0.15**	1.30 ± 0.11**
(g%)	0.46 ± 0.07	0.47 ± 0.03	0.50 ± 0.07	0.58 ± 0.05**	0.56 ± 0.06**
Adrenal (mg)	68.7 ± 10.2	72.6 ± 12.1	66.3 ± 10.5	58.3 ± 8.4*	54.1 ± 8.1**
(mg%)	19.3 ± 5.0	20.8 ± 4.0	21.3 ± 4.6	25.3 ± 3.3**	23.6 ± 4.7*
Ovary (g)	0.16 ± 0.06	0.50 ± 1.23	0.13 ± 0.05	0.11 ± 0.02	0.13 ± 0.09
(g%)	0.04 ± 0.02	0.15 ± 0.37	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.04
Uterus (g)	0.67 ± 0.29	0.79 ± 0.27	1.29 ± 1.22*	0.70 ± 0.19	0.74 ± 0.26
(g%)	0.19 ± 0.10	0.23 ± 0.09	0.44 ± 0.49*	0.31 ± 0.08	0.32 ± 0.11

^a: Mean ± SD

*,** : Significantly different from the untreated control value at the levels of p<0.05, p<0.01, respectively.

図3 ラット体重の推移(ホコッシ抽出物の発がん性試験)

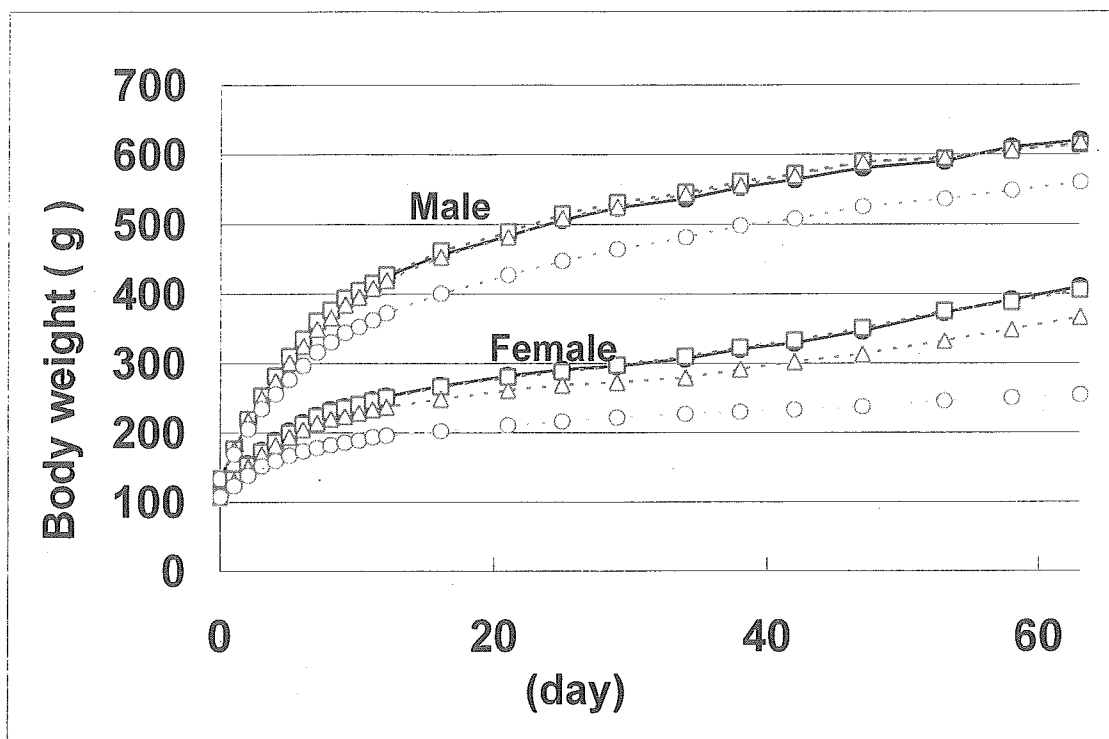


表10 ラット体重の推移(ホコッソ抽出物の発がん性試験)

Sex	Group	Weeks						
		0w	1w	2w	3w	4w	5w	
Male	0	133.5 ± 9.8 ^a	175.4 ± 11.4	217.0 ± 13.9	250.7 ± 15.6	278.3 ± 19.3	305.9 ± 21.2	
	0.04	133.6 ± 9.5	176.3 ± 11.5	219.1 ± 13.7	252.5 ± 15.5	281.1 ± 17.4	309.7 ± 19.8	
	0.2	132.9 ± 11.2	176.3 ± 13.1	217.1 ± 14.4	249.7 ± 16.3	274.7 ± 18.4	301.4 ± 20.7	
	1.0	133.1 ± 8.2	168.4 ± 11.5**	204.8 ± 13.6**	234.1 ± 16.5**	255.6 ± 18.4**	276.5 ± 21.6**	
		6w	7w	8w	9w	10w	11w	
	0	331.3 ± 22.8	355.7 ± 24.3	373.2 ± 26.5	389.4 ± 27.8	401.1 ± 29.2	414.2 ± 30.4	
	0.04	334.4 ± 22.3	360.3 ± 24.3	376.0 ± 26.5	393.1 ± 28.3	404.1 ± 30.5	414.8 ± 31.8	
	0.2	324.7 ± 21.8	349.4 ± 25.2	366.1 ± 27.0	384.2 ± 29.2	395.4 ± 31.3	408.2 ± 32.5	
	1.0	296.5 ± 24.5**	315.8 ± 27.1**	330.0 ± 29.2**	343.8 ± 31.5**	352.1 ± 32.4**	361.8 ± 33.8**	
		12w	16w	21w	25w	29w	34w	
	0	424.9 ± 31.7	456.2 ± 35.4	482.7 ± 40.9	505.7 ± 43.8	523.1 ± 46.8	536.3 ± 49.5	
	0.04	426.8 ± 33.3	461.1 ± 38.9	488.4 ± 44.7	514.1 ± 49.0	530.1 ± 54.1	545.0 ± 58.1	
	0.2	419.7 ± 34.0	452.9 ± 39.3	481.3 ± 45.9	508.6 ± 50.6	524.6 ± 52.9	542.9 ± 58.3	
	1.0	372.4 ± 35.5**	400.0 ± 39.8**	426.5 ± 46.0**	446.7 ± 49.8**	463.6 ± 53.1**	480.4 ± 58.1**	
		38w	42w	47w	53w	63w		
	0	552.5 ± 52.9	563.6 ± 55.1	580.3 ± 57.5	590.2 ± 61.0	620.1 ± 67.1		
	0.04	560.7 ± 61.6	571.5 ± 65.2	589.4 ± 68.7	593.3 ± 72.3	614.0 ± 75.9		
	0.2	555.5 ± 61.0	569.8 ± 63.5	588.5 ± 66.5	595.4 ± 70.0	617.2 ± 73.7		
	1.0	497.5 ± 62.9**	507.2 ± 64.1**	524.8 ± 67.2**	535.9 ± 70.7**	559.5 ± 75.6**		
	Female	0	108.1 ± 5.4	132.0 ± 6.8	154.5 ± 7.8	174.0 ± 9.6	188.6 ± 11.4	201.9 ± 12.7
		0.04	108.6 ± 5.9	132.4 ± 6.9	152.6 ± 8.4	172.0 ± 9.7	186.6 ± 10.7	199.3 ± 12.4
		0.2	107.1 ± 6.5	130.4 ± 8.3	150.6 ± 9.3*	168.8 ± 11.1**	182.2 ± 12.3**	194.3 ± 13.8**
		1.0	106.6 ± 5.8	122.7 ± 7.0**	138.0 ± 8.1**	151.5 ± 9.2**	159.2 ± 9.7**	166.7 ± 11.0**
			6w	7w	8w	9w	10w	11w
		0	213.8 ± 13.4	224.8 ± 15.6	232.9 ± 16.8	236.7 ± 17.7	240.8 ± 18.2	246.6 ± 19.1
		0.04	211.6 ± 14.1	222.9 ± 15.3	230.1 ± 16.6	235.1 ± 17.9	240.5 ± 18.7	245.5 ± 19.4
		0.2	204.9 ± 15.4**	213.9 ± 16.7**	220.2 ± 18.1**	223.8 ± 18.5**	228.6 ± 19.7**	233.3 ± 20.8**
		1.0	172.9 ± 11.5**	177.6 ± 11.8**	181.8 ± 12.6**	185.5 ± 12.2**	188.6 ± 12.5**	193.1 ± 12.6**
		12w	16w	21w	25w	29w	34w	
0		252.1 ± 20.0	267.4 ± 24.8	281.5 ± 29.6	291.0 ± 32.7	295.8 ± 35.6	306.3 ± 41.9	
0.04		250.3 ± 20.1	265.9 ± 23.7	279.6 ± 27.4	287.4 ± 33.7	296.9 ± 38.1	309.3 ± 43.6	
0.2		237.0 ± 21.3**	248.4 ± 22.2**	261.1 ± 24.1**	268.7 ± 27.7**	272.6 ± 29.1**	278.7 ± 31.8**	
1.0		195.5 ± 13.1**	202.2 ± 13.8**	210.5 ± 14.4**	216.0 ± 14.6**	221.2 ± 16.5**	226.6 ± 16.4**	
		38w	42w	47w	53w	63w		
0		320.2 ± 46.5	329.1 ± 49.1	345.9 ± 56.8	373.0 ± 67.6	409.8 ± 76.4		
0.04		322.4 ± 50.3	332.2 ± 52.2	349.7 ± 62.1	374.8 ± 71.9	405.2 ± 83.7		
0.2		291.3 ± 36.3**	301.9 ± 40.8**	313.1 ± 45.1**	332.1 ± 52.1**	366.3 ± 59.4**		
1.0		229.5 ± 17.2**	232.8 ± 19.1**	236.8 ± 20.9**	245.3 ± 24.0**	254.1 ± 27.2**		

^a: Mean±SD

*,** : Significantly different from the untreated control value at the levels of $p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively.

表11 ラットの平均摂餌量(ホコッシ抽出物の発がん性試験)

Sex	Group	Weeks						
		1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w
Male	0	14.94 ± 0.72 ^a	16.53 ± 0.68	16.50 ± 1.30	17.12 ± 0.94	18.61 ± 1.08	18.51 ± 0.75	19.92 ± 1.49
	0.04	14.31 ± 0.74	16.41 ± 0.96	16.65 ± 1.38	17.56 ± 0.83	18.69 ± 0.83	19.33 ± 0.90*	20.43 ± 1.27
	0.2	14.70 ± 0.94	16.10 ± 0.87	16.54 ± 1.36	16.59 ± 1.08	18.07 ± 1.02	18.12 ± 0.96	19.38 ± 1.37
	1.0	13.97 ± 1.79	16.02 ± 0.63	16.03 ± 0.82	16.54 ± 0.74	17.49 ± 0.72**	17.44 ± 0.74**	17.83 ± 0.64**
		8w	9w	10w	11w	12w	16w	21w
	0	18.81 ± 1.13	18.60 ± 0.85	18.79 ± 0.97	18.56 ± 0.97	18.33 ± 1.09	18.48 ± 0.84	17.32 ± 1.02
	0.04	19.44 ± 1.01	19.13 ± 0.86	19.06 ± 0.89	18.82 ± 0.90	18.86 ± 1.04	18.17 ± 0.79	17.22 ± 0.75
	0.2	18.83 ± 1.05	18.60 ± 1.16	18.92 ± 1.27	18.35 ± 1.24	18.29 ± 1.20	17.93 ± 0.70	17.27 ± 1.29
	1.0	17.08 ± 0.61**	17.07 ± 0.48**	16.69 ± 0.74**	16.78 ± 0.46**	17.20 ± 0.49*	16.68 ± 0.52**	16.17 ± 1.35*
		25w	29w	34w	38w	42w	47w	53w
	0	18.97 ± 0.76	13.41 ± 0.71	16.37 ± 0.86	17.39 ± 0.791	16.39 ± 0.299	17.19 ± 1.08	13.09 ± 1.05
	0.04	19.28 ± 1.24	13.12 ± 1.43	17.42 ± 0.80*	17.71 ± 2.526	17.37 ± 2.536	18.11 ± 1.40	13.40 ± 0.97
	0.2	19.18 ± 1.09	13.05 ± 1.22	17.33 ± 1.28	17.23 ± 1.552	16.46 ± 0.815	17.87 ± 1.17	12.80 ± 1.23
	1.0	18.09 ± 0.79*	12.42 ± 0.97	16.31 ± 1.51	16.89 ± 1.032	16.10 ± 0.867	16.70 ± 0.96	12.82 ± 1.15
		56w	63w					
	0	19.00 ± 1.06	17.99 ± 0.96					
0.04	18.63 ± 1.96	17.43 ± 1.80						
0.2	18.34 ± 1.89	18.28 ± 1.92						
1.0	18.02 ± 1.58	17.03 ± 0.72						
Female	0	11.20 ± 0.65	12.28 ± 0.39	13.01 ± 0.48	13.83 ± 0.52	14.00 ± 0.62	13.88 ± 0.54	13.63 ± 0.77
	0.04	10.74 ± 0.34	11.88 ± 0.42	12.86 ± 0.46	13.67 ± 0.52	13.69 ± 0.83	14.23 ± 0.67	14.41 ± 0.78*
	0.2	10.40 ± 0.39	11.62 ± 0.47	11.81 ± 0.37**	12.43 ± 0.49**	12.80 ± 0.50**	12.80 ± 0.44**	12.85 ± 0.51*
	1.0	11.70 ± 2.66	11.20 ± 1.19**	10.78 ± 1.45**	11.04 ± 0.76**	11.26 ± 1.50**	11.08 ± 1.02**	11.10 ± 1.28**
		8w	9w	10w	11w	12w	16w	21w
	0	13.24 ± 0.64	12.98 ± 0.56	13.09 ± 0.56	12.75 ± 0.67	13.10 ± 0.92	13.24 ± 0.62	12.73 ± 0.64
	0.04	13.83 ± 0.83	13.44 ± 0.75	13.61 ± 0.69	13.48 ± 0.79	13.31 ± 0.95	13.06 ± 0.88	12.75 ± 0.86
	0.2	12.55 ± 0.63*	12.46 ± 0.50	12.57 ± 0.67	12.24 ± 0.75	12.40 ± 0.83	12.46 ± 0.64*	12.20 ± 0.68
	1.0	11.62 ± 0.92**	11.29 ± 1.46**	11.94 ± 2.41	11.59 ± 1.92*	11.00 ± 1.20**	11.24 ± 1.09**	11.36 ± 1.08**
		25w	29w	34w	38w	42w	47w	53w
	0	12.74 ± 0.64	9.06 ± 0.67	12.30 ± 0.72	13.27 ± 0.83	13.12 ± 0.81	13.28 ± 0.86	11.03 ± 0.86
	0.04	12.74 ± 0.93	9.55 ± 1.15	13.04 ± 1.03*	13.07 ± 1.07	12.78 ± 0.91	13.95 ± 1.12	11.44 ± 1.01
	0.2	12.05 ± 0.60	8.64 ± 0.64	11.82 ± 0.66	12.49 ± 0.64	12.20 ± 0.82*	12.66 ± 0.80	10.11 ± 0.71**
	1.0	10.75 ± 0.80**	7.93 ± 1.56*	10.44 ± 0.72**	10.57 ± 0.90**	10.24 ± 0.83**	10.50 ± 0.78**	7.94 ± 0.60**
		56w	63w					
	0	13.41 ± 0.86	14.52 ± 1.03					
0.04	13.90 ± 1.05	13.87 ± 0.86						
0.2	12.62 ± 0.87*	14.20 ± 1.94						
1.0	10.56 ± 0.84**	10.92 ± 0.88*						

^a: Mean±SD

*, **: Significantly different from the untreated control value at the levels of $p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively.

表12 ラットの平均被験物質摂取量(ホコッシ抽出物の発がん性試験)

Sex	Group	Body weight (g)	Mean food consumption	Mean daily intake of Hokosshi
Male	0	620.1 ^a ± 67.1	16.83 ± 1.96	0 ± 0
	0.04	614.0 ± 75.9	16.95 ± 2.18	14.58 ± 4.59
	0.2	617.2 ± 73.7	16.63 ± 2.39	72.31 ± 22.85
	1.0	559.5 ± 75.6**	15.87 ± 2.02*	386.72 ± 113.13
Female	0	409.8 ± 76.4	12.38 ± 1.45	0 ± 0
	0.04	405.2 ± 83.7	12.48 ± 1.61	17.60 ± 4.61
	0.2	366.3 ± 59.4**	11.65 ± 1.36	88.78 ± 20.21
	1.0	254.1 ± 27.2**	10.30 ± 1.56**	489.78 ± 117.96

^a: Mean ± SD

*, ** : Significantly different from the untreated control value at the levels of p<0.05, p<0.01, respectively.

既存添加物の発がん性等に関する研究
—ルチン酵素分解物のラットによる1年間反復投与毒性試験—

分担研究者 三森国敏 東京農工大学 農学部 獣医病理学研究室 教授

研究要旨

添加物の規格基準作成の一環として、ルチン酵素分解物の反復投与毒性を検討するためルチン酵素分解物の0.04, 0.2, 1ならびに5%混合飼料を52週間 Wistar Hannover (GALAS)系ラットに投与した。被験物質投与との関連を示唆する動物の死亡, 体重変化, 血液検査血液生化学検査及び臓器重量における異常はみられなかった。投与期間中の一般状態観察では, 雌雄の5%投与群において被験物質投与に起因すると考えられる着床尿が認められ, 尿検査では雌雄の1%及び5%投与群で濃色尿 (Straw-colored) が, 雌雄の5%投与群でカルシウム1日排泄量の高値が認められた。剖検では, 雌雄とも5%投与群の全例の骨表面に, 被験物質に起因したと考えられる色調の変化 (黄色化) が認められた。現在, 病理組織学的検査を実施中であり, この結果を含めて, 今後, ルチン酵素分解物の反復投与毒性を総合的に評価する。

A. 研究目的

ルチン酵素分解物は、ルチンを酵素処理（ナリンジナーゼ、ヘスペリジナーゼ又はラムノシダーゼ）・精製して得られ、その主成分はイソクエルシトリンであり、酸化防止剤、あるいは酵素処理イソクエルシトリンの原料として使用されている。イソクエルシトリンのアグリコンでフラボノールの一種であるクエルセチンは、配糖体として植物に広く存在するが、遺伝毒性を示すことや雄ラットに腎腫瘍を誘発することが報告されている。また、ルチン酵素分解物についてはラット90日間混餌投与試験において、雄の5%投与群で体重増加抑制、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下が認められたことが報告されている。今回は、ルチン酵素分解物の長期間投与の影響を検討することを目的として Wistar Hannover (GALAS)系ラットを用い

た52週間混餌投与試験を実施した。

B. 研究方法

1. 被験物質及び投与量：

ルチン酵素分解物は、三栄源エフ・エフ・アイより供与されたものを用いた。本試験における添加飼料中の被験物質濃度は先に実施されたラット90日間混餌投与試験（食品添加物安全性再評価、最終報告書 ルチン酵素分解物の Wistar ラットにおける90日間反復投与毒性試験、平成14年7月12日）において、通常、食品添加物の混餌投与試験における最高濃度の上限とされている5%投与群においても顕著な毒性徴候が認められなかったことから、5%を最高投与量として、以下公比5で減じ、1.0、0.2及び0.04%とした。対照群には基礎飼料を、各投与群には前述の各濃度のルチン酵素分解物混合飼料を自由に摂取させた。なお、基礎固型飼料なら

びにルチン酵素分解物混合固型飼料には 10kGy の放射線を照射し滅菌処理を施した飼料を使用した。

2. 52 週間慢性毒性試験：

4 週齢の Wistar Hannover (GALAS) ラット雌雄各 100 匹を日本クレア株式会社より購入し、11 日間の馴化飼育後、雌雄とも各群 20 匹ずつ 5 群に分けて試験を実施した。動物の飼育室内環境条件は、温度 22.1.0~24.3°C、湿度 39.3~73.2%、換気回数 11.80 回/時間、蛍光照明 12 時間 (8-20 時) であった。動物をステンレス製個別ケージに 1 匹/ケージで収容し、対照群には放射線滅菌固型基礎飼料 (CE-2、日本クレア株式会社) を、各投与群には前述の各濃度のルチン酵素分解物混合固型飼料を自由に摂取させた。

ルチン酵素分解物混合固型飼料は、使用時まで 4°C で保存し、動物に与えた飼料は安定性が確保されている期間内に適宜交換した。一般状態及び死亡動物の有無を毎日観察し、体重及び摂餌量については投与開始後 3 ヶ月まで週 1 回、以後はほぼ 4 週に 1 回測定した。投与 50 週時に、新鮮尿については尿 pH、蛋白、ブドウ糖、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲンを、24 時間蓄尿については色調、尿量、比重及び電解質 (Na、K、Cl、Ca) を、各群 10 例の動物について、観察、測定し、投与開始後 52 週に全生存動物を屠殺剖検した。

動物をエーテル麻酔下で開腹し、腹部大動脈より採血を行った。血液学的検査は赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン濃度 (HB)、ヘマトクリット値 (HT)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均

赤血球血色素濃度 (MCHC)、網状赤血球数 (Ret)、白血球数 (WBC) 及び白血球分画について測定を実施した。また、採血した血液から血漿及び血清を分離し、血漿を用いて血糖を、血清を用いて総蛋白 (TP)、アルブミン (ALB)、アルブミン・グロブリン比 (A/G)、総コレステロール (CHO)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T-BIL)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、カルシウム (Ca)、無機リン (IP)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl) についての血清生化学的検査を三菱化学ビーシーエルで実施した。

動物は剖検後、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、精巣、卵巣、下垂体、甲状腺 (上皮小体含む) の重量を測定した。また、上記臓器を含む、主要諸臓器を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した後、常法に従い病理組織標本を作製し、病理組織学的検索を実施中である。

4. 統計学的解析：

体重、摂餌量、血液学的検査、血清生化学的検査及び臓器重量の各測定値について群毎に平均値及び標準偏差を求め、対照群と投与群で多重比較検定 (Dunnnett の検定など) を行った。いずれの検定においても有意水準は危険率 5% 以下とした。

C. 研究結果

C-1. 死亡動物及び一般症状

投与 7 週に 5% 投与群の雌 1 例、投与 32 週に対照群の雄 1 例、投与 39 週に 5% 投与群の雄 1 例ならびに投与 45 週に対照群の

雄 1 例が、一般状態の悪化により切迫屠殺された。投与 36 週から投与期間終了まで雌雄 5%投与群の全例に顕著な着床尿が観察された。その他、被験物質投与との関連を示唆する症状の発現はみられなかった (Fig. 1, Table 1-1, 2)。

C-2. 体重及び摂餌量

体重は、雌雄とも対照群と被験物質投与群間で顕著な差はみられなかった。(Fig. 2)。摂餌量は、雄の 5%投与群で対照群と比較して高値を示したが、その他の被験物質投与群では、対照群との顕著な差はみられなかった (Fig. 2, 3)。

C-3. 血液学・血液生化学的検査

血液学的検査では、被験物質投与との関連を示唆する変化は認められなかった。(Table 2)。

血液生化学的検査では、被験物質投与との関連を示唆する変化は認められなかった。(Table 3-1, 2)。

C-4. 臓器重量

臓器重量に関して、雌雄とも被験物質投与との関連を示唆する顕著な変化は認められなかった (Table 4, 5)。

C-5. 尿検査

新鮮尿の定性検査では、雌 5%投与群で尿 pH の低値傾向が認められた。尿蛋白、ブドウ糖、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲンに顕著な変化はみられなかった (データは示さず)。24 時間蓄尿では、肉眼的に雌雄の 1%及び 5%投与群で濃色尿 (Straw-colored) が観察された。また、雌雄の 5%投与群でカルシウム 1 日排泄量の高値が認められた (Table 6)。

C-6. 剖検及び病理組織学的検査

剖検時には、雌雄とも 5%投与群の全例の骨表面に、被験物質に起因したと考えら

れる色調の変化 (黄色化) が認められた。

病理組織学的検査は現在実施中である。

D. 考察

ルチン酵素分解物の長期間投与の影響を検討することを目的とした慢性毒性試験を実施した。その結果、現時点では被験物質投与との関連を示唆する動物の死亡、体重変化は認められず、血液検査、血液生化学検査及び臓器重量においても毒性学的に問題となる変化は認められていない。投与期間中の一般状態観察では、雌雄の 5%投与群において着床尿が観察され、尿検査では雌雄の 1%及び 5%投与群で濃色尿 (Straw-colored) が認められたが、被験物質に起因したものと考えられた。剖検において雌雄の 5%投与群の全例に観察された被験物質に起因すると考えられる骨表面の色調の変化 (黄色化)、尿検査で雌雄の 5%投与群に認められたカルシウム 1 日排泄量の高値についての毒性学的意義及びルチン酵素分解物の反復投与毒性については、現在実施中の病理組織学的検査結果も含めて総合的に考察する。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案特許：なし
3. その他

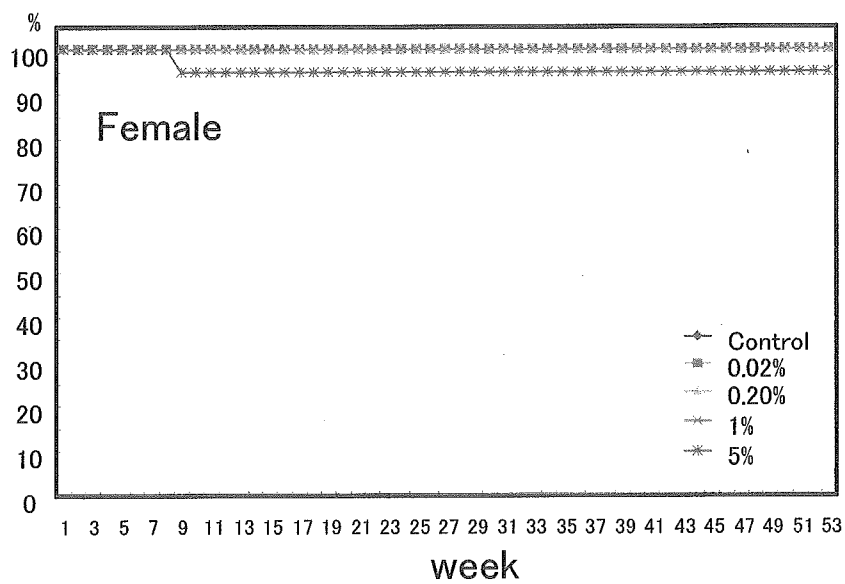
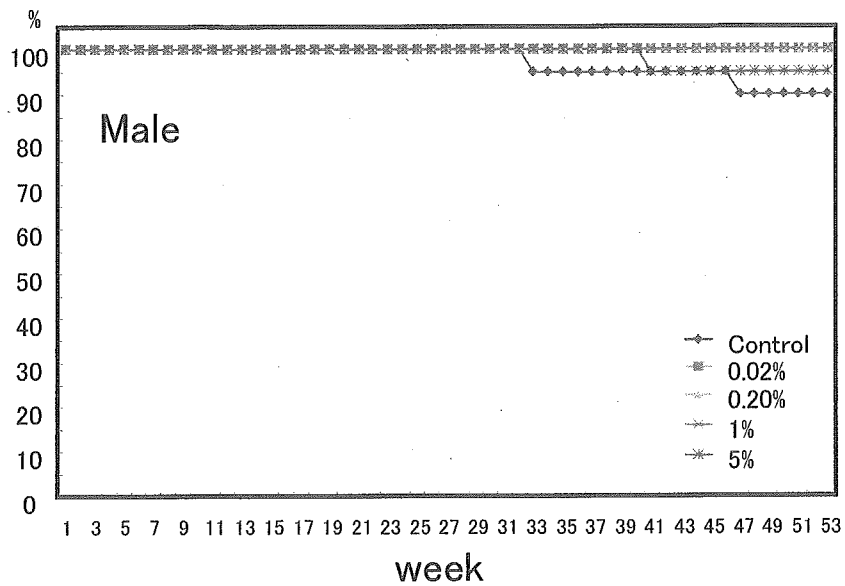


Figure 1 Survival curves in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

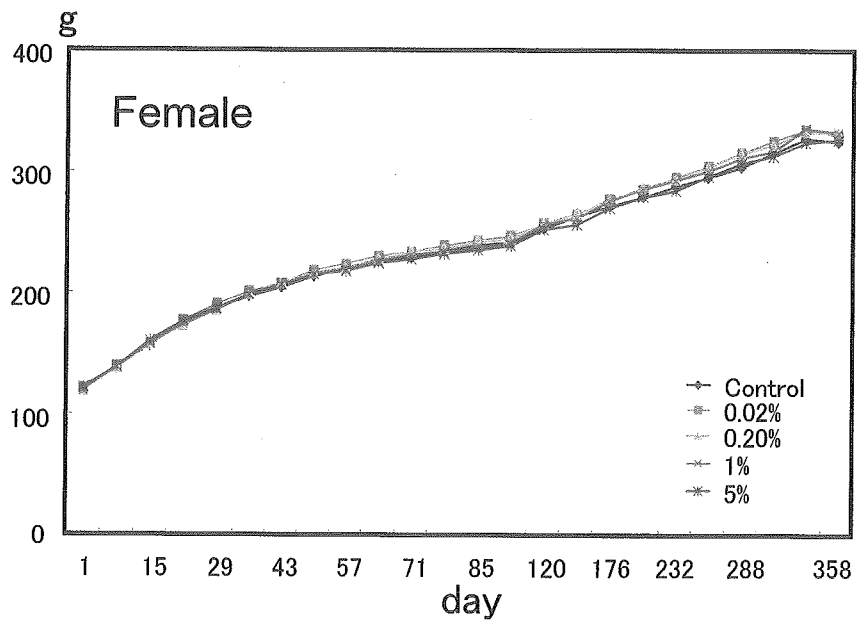
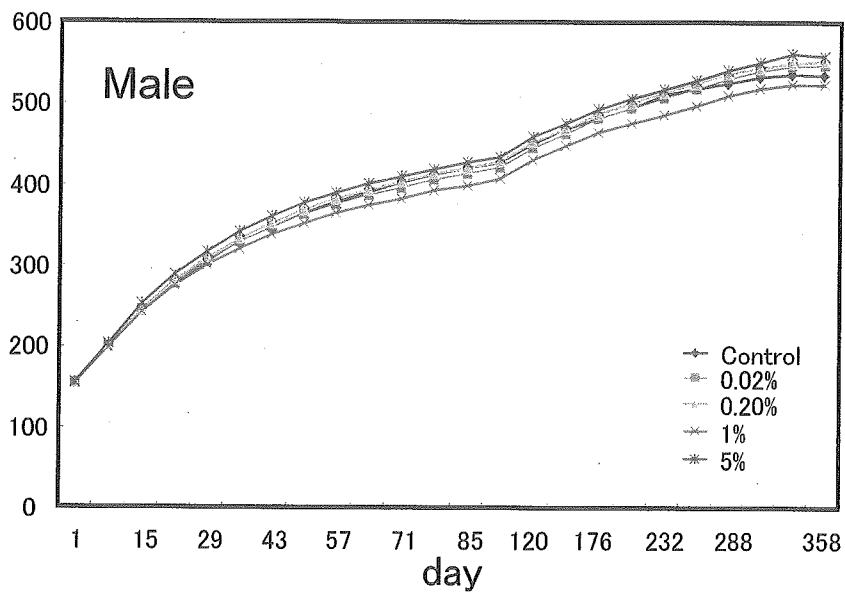


Figure 2 Body weight curves in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

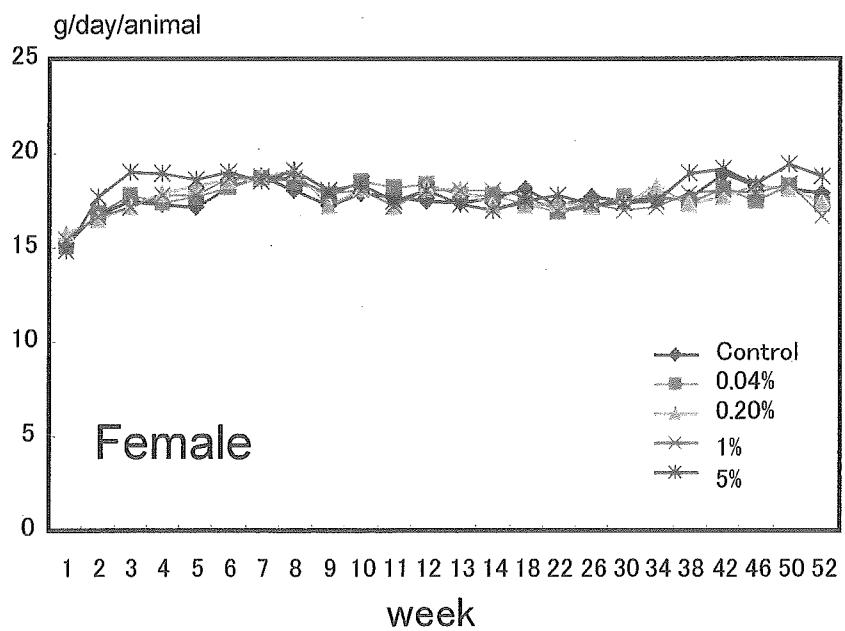
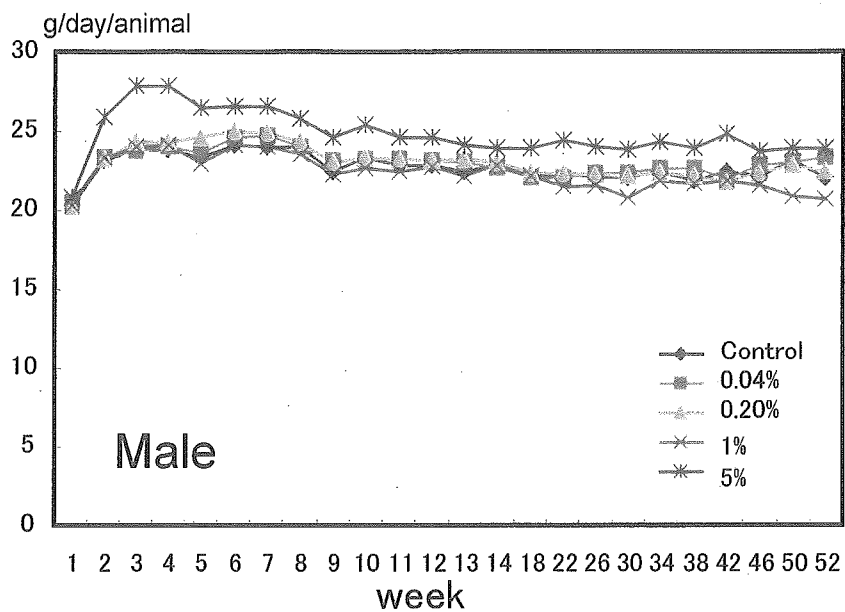


Figure 3 Food consumption in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Table 1-1 Clinical signs in male rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Findings	Week 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
Control																											
Alopecia of forearm				4	7	7	7																				
Subcutaneous nodule																											
Facial subcutaneous nodule																											
Staining of urogenital region																											
Deep respiration																											
Cloudy urine																											
Plantar erosion																											
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of objects without findings	140	140	136	133	133	133	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
0.04%																											
Swelling																											
Crust formation																											
Crust of dorsal neck				7	7	7	7																				
Alopecia of chest	2	7	1																								
Staining around eye																											
Plantar erosion																											
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	0	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of objects without findings	140	139	133	132	133	133	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
0.20%																											
Crust of dorsal neck	2	6																									
Crust of back	7	7	7	7	7	6																					
Auricular swelling																											
Plantar erosion																											
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	0	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of objects without findings	140	131	127	133	133	134	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
1%																											
Alopecia of chest																											
Crust of back				7	7	7	7	3																			
Loose stool																											
Plantar erosion																											
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Number of objects without findings	140	140	140	133	133	133	133	137	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	139	140	140	140	140	139
5%																											
Crust formation																											
Alopecia of abdomen																											
Staining of urogenital region																											
Limping																											
Chromaturia																											
Plantar erosion																											
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140

Table 1-1 Clinical signs in male rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks
(Continued)

Findings	Week 27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	
Control																											
Alopecia of forearm																			1	7							
Subcutaneous nodule					2	7	1																				3
Facial subcutaneous nodule																											7
Staining of urogenital region																											1
Deep respiration																											1
Cloudy urine																											21
Plantar erosion																											21
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	126	126	126	126	126	126	
Number of animals with findings	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	1	1	2	2	2	4	
Number of objects without findings	140	140	140	138	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	126	126	126	119	119	119	119	112	112	106	94	
0.04%																											
Swelling of left foot																											1
Crust formation																											2
Crust of dorsal neck																											7
Alopecia of chest																											1
Staining around eye																											1
Plantar erosion																											21
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	3	3	3	
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	138	139	140	140	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	130	125	119	119	
0.20%																											
Crust of dorsal neck																											7
Crust of back					1	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Auricular swelling																											7
Plantar erosion																											14
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	2	3	3	4	3	
Number of objects without findings	140	140	140	139	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	130	126	119	126	126	126	123	119	118	119	
1%																											
Alopecia of chest																											6
Crust of back																											7
Loose stool																											6
Plantar erosion																											28
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	3	3	3	3	4	4	
Number of objects without findings	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	134	140	140	140	140	133	133	132	126	120	119	119	119	119	113	112	
5%																											
Crust formation																											6
Alopecia of abdomen																											5
Staining of urogenital region																											1
Limping																											1
Chromaturia																											133
Plantar erosion																											14
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	135	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	140
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	

Table 1-2 Clinical signs in female rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Findings	Week 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26			
Control																													
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140		
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
0.04%																													
Alopecia of gluteal region																													
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	139	133	133	133	133	133	133	133	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
0.20%																													
Alopecia of forearm																													
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
1%																													
Alopecia of chest																													
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
Number of animals with findings	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Number of objects without findings	140	140	136	133	133	133	133	126	126	126	126	126	126	133	138	140	140	140	140	140	140	140	140	140	139	133	133	133	
5%																													
Systemic anemia																													
Cold to touch																													
Staining of urogenital region																													
Alopecia of gluteal region									7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6
Decrease of locomotor activity																													
Deep respiration																													
Lacrimation																													
Hematuria																													
Opacification of vitreous body																													
Chromaturia																													
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	135	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	133	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	119	119	120	126	126

Table 1-2 Clinical signs in female rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks
(Continued)

Findings	Week 27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52					
Control																															
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140				
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140			
0.04%																															
Alopecia of gluteal region																															
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140		
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
0.20%																															
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	
Number of animals with findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Number of objects without findings	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
1%																															
Alopecia of forearm																															
Alopecia of chest	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
Alopecia of gluteal region																															
Total number of objects observed	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140
Number of animals with findings	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Number of objects without findings	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	
5%																															
Systemic anemia																															
Cold to touch																															
Staining of urogenital region																															
Alopecia of gluteal region																															
Decrease of locomotor activity																															
Deep respiration																															
Lacrimation																															
Hematuria																															
Opacification of vitreous body	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
Chromaturia																															
Total number of objects observed	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	
Number of animals with findings	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Number of objects without findings	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126

Table 2 Hematology in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Group	WBC 10 ⁹ /μl	RBC 10 ⁶ /μl	HB g/dl	HT %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	Plate 10 ³ /μl	Ret %	Neutro %	Lymph %	Mono %	Eosino %	Baso %		
Male	Cont.	Mean	5.98	8.20	15.3	44.4	54.4	18.6	34.2	4.7	28.4	66.7	2.6	1.6	0.4	
		SD	2.00	1.28	2.5	6.0	2.5	1.1	1.9	222	7.5	9.1	9.4	1.1	1.0	0.2
	0.04%	Mean	6.60	8.33	15.6	44.9	54.5	18.9	34.7	34.7	3.6	27.2	67.7	2.4	1.8	0.3
		SD	2.21	1.08	1.9	4.0	4.6	1.2	1.6	178	5.5	8.9	8.9	1.0	0.6	0.1
	0.2%	Mean	5.84	8.43	15.8	45.8	54.6	18.8	34.5	34.5	2.9	24.3	71.1	2.1	1.6	0.4
		SD	1.53	0.92	1.7	3.5	3.4	0.9	1.7	139	3.2	9.9	9.7	0.9	0.6	0.2
	1%	Mean	6.09	8.37	15.6	44.8	53.7	18.6	34.8	34.8	3.2	26.4	68.8	2.3	1.5	0.4
		SD	1.96	0.83	1.6	3.2	2.2	0.8	1.7	247	4.2	9.9	9.8	0.8	0.8	0.2
	5%	Mean	7.29	8.38	15.8	45.6	54.9	19.0	34.6	34.6	2.0	22.1	72.9	2.6	1.4	0.4
		SD	8.06	1.29	2.0	5.7	4.1	1.6	1.4	204	0.4	6.2	5.9	1.0	0.7	0.2
	Female	Cont.	Mean	3.75	7.64	15.0	44.3	58.0	19.7	34.0	2.2	25.4	69.5	2.5	1.9	0.5
			SD	1.10	0.33	0.4	1.4	1.6	0.7	0.7	131	0.5	7.7	7.8	0.8	0.5
0.04%		Mean	3.69	7.86	15.4	45.2	57.5	19.6	34.1	34.1	2.2	23.9	70.5	2.9	1.9	0.5
		SD	0.77	0.32	0.5	1.5	1.3	0.4	0.5	122	0.4	5.4	5.9	1.3	0.5	0.2
0.2%		Mean	3.39	7.79	15.3	44.7	57.4	19.7	34.3	34.3	2.1	24.9	70.1	2.3	1.9	0.5
		SD	0.83	0.29	0.5	1.7	1.7	0.6	0.7	102	0.5	6.6	7.1	0.9	0.8	0.2
1%		Mean	3.97	7.79	15.4	45.0	57.8	19.7	34.1	34.1	2.1	24.1	70.7	2.4	1.9	0.5
		SD	0.79	0.35	0.5	1.7	1.4	0.7	0.7	101	0.4	4.6	5.3	1.0	1.0	0.1
5%		Mean	3.40	7.79	15.3	45.1	57.9	19.6	33.8	33.8	2.2	23.6	71.4	2.4	1.8	0.5
		SD	0.66	0.21	0.5	1.6	1.7	0.6	0.5	105	0.4	5.3	5.5	1.1	0.7	0.2

Table 3 Blood biochemistry in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Group	TP g/dl	ALB g/dl	A/G	Glu mg/dl	CHO mg/dl	TG mg/dl	T-BIL Mg/dl	γ-GTP IU/L	ALT IU/L	AST IU/L		
Male	Cont.	Mean	2.8	0.8	148	89	0.1	1	74	136		
		SD	0.2	0.1	10	26	77	0.0	2	44	68	
	0.04%	Mean	2.8	0.8	147	90	159	0.1	0	55	101	
		SD	0.2	0.1	14	16	51	0.0	1	21	31	
	0.2%	Mean	2.9	0.9	155	81	164	0.1	0	56	105	
		SD	0.2	0.1	19	20	51	0.1	1	27	37	
	1%	Mean	2.9	0.9	150	75	126	0.0	0	48	92*	
		SD	0.2	0.1	13	14	32	0.1	1	15	28	
	5%	Mean	2.8	0.9	159	77	165	0.0	0	74	115	
		SD	0.3	0.1	16	19	74	0.1	1	43	52	
	Female	Cont.	Mean	3.2	1.0	145	75	171	0.1	0	115	192
			SD	0.3	0.2	15	20	127	0.0	1	66	96
0.04%		Mean	3.2	1.0	142	66	185	0.1	1	122	178	
		SD	0.3	0.2	12	16	142	0.0	2	63	90	
0.2%		Mean	3.3	1.0	144	77	197	0.1	1	141	201	
		SD	0.2	0.1	16	23	138	0.0	1	90	117	
1%		Mean	3.3	1.0	143	62	201	0.1	1	118	185	
		SD	0.4	0.2	16	14	156	0.0	1	96	133	
5%		Mean	3.3	1.0	145	65	146	0.1	0	86	158	
		SD	0.4	0.2	17	19	115	0.0	1	61	78	

*: p<0.05

Table 3 Blood biochemistry in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks (Continued)

Group	ALP IU/L	UN mg/dl	CRE mg/dl	CK IU/L	Ca mg/dl	IP mg/dl	Na MEQ/L	K MEQ/L	Cl MEQ/L		
Male	Cont.	Mean	20	0.35	575	10.1	5.3	143	4.5	105	
		SD	3	0.04	365	0.4	1.0	2	0.4	2	
	0.04%	Mean	21	0.33	482	10.0	5.0	143	4.5	105	
		SD	2	0.05	271	0.3	0.6	1	0.4	1	
	0.2%	Mean	20	0.33	502	10.1	4.9	143	4.5	105	
		SD	2	0.04	207	0.3	0.5	1	0.3	1	
	1%	Mean	19	0.34	421	10.0	5.0	144	4.4	105	
		SD	3	0.05	194	0.3	0.6	1	0.3	1	
	5%	Mean	19	0.32	429	10.1	5.1	143	4.4	104	
		SD	3	0.03	192	0.2	0.4	1	0.4	1	
	Female	Cont.	Mean	24	0.33	261	10.2	4.7	143	4.1	105
			SD	3	0.03	118	0.4	1.0	2	0.5	2
0.04%		Mean	23	0.33	286	10.2	4.6	143	4.0	105	
		SD	3	0.04	118	0.1	0.8	2	0.4	2	
0.2%		Mean	23	0.33	240	10.4	4.7	143	4.1	105	
		SD	2	0.04	95	0.3	0.9	2	0.3	2	
1%		Mean	23	0.33	265	10.3	4.8	142	4.0	105	
		SD	3	0.03	101	0.4	0.8	2	0.3	2	
5%		Mean	23	0.33	317	10.4	4.6	143	3.9	106	
		SD	3	0.04	132	0.3	0.9	1	0.4	2	

Table 4 Absolute organ weights (g) in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Group	Final bw	Brain	Pitui.	Thyroid	Thym.	Heart	Lung	Liver	Spleen	Adren.	Kidney	Testes	Ovaries		
Male	Cont.	Mean	535.3	2.28	0.031	0.038	0.124	1.29	1.75	17.03	1.06	0.073	3.12	3.53	
		SD	68.7	0.11	0.070	0.028	0.050	0.18	0.20	3.45	0.30	0.039	1.12	0.81	
	0.04%	Mean	550.5	2.32	0.014	0.036	0.133	1.24	1.79	17.06	0.98	0.062	2.91	3.78	
		SD	73.4	0.10	0.005	0.014	0.060	0.16	0.25	2.59	0.35	0.012	0.38	0.42	
	0.2%	Mean	553.7	2.30	0.012	0.035	0.126	1.26	1.80	16.42	0.94	0.060	2.87	3.82	
		SD	42.9	0.09	0.002	0.016	0.040	0.12	0.14	1.63	0.11	0.008	0.27	0.31	
	1%	Mean	525.4	2.29	0.012*	0.033	0.125	1.21	1.74	15.41	0.91	0.060	2.74	3.76	
		SD	48.2	0.10	0.002	0.013	0.030	0.12	0.18	1.69	0.16	0.007	0.22	0.36	
	5%	Mean	562.7	2.30	0.012	0.041	0.181	1.28	1.84	16.98	1.26	0.067	3.15	3.75	
		SD	53.3	0.09	0.001	0.019	0.208	0.13	0.23	2.14	1.48	0.005	0.30	0.22	
	Female	Cont.	Mean	326.8	2.11	0.022	0.033	0.146	0.89	1.29	9.97	0.63	0.082	1.96	0.097
			SD	50.5	0.07	0.005	0.011	0.034	0.10	0.15	1.80	0.11	0.013	0.24	0.032
0.04%		Mean	336.4	2.09	0.021	0.031	0.157	0.88	1.28	10.30	0.69	0.082	1.97	0.106	
		SD	43.6	0.08	0.005	0.010	0.045	0.10	0.10	1.47	0.12	0.014	0.21	0.026	
0.2%		Mean	336.0	2.11	0.024	0.029	0.144	0.89	1.30	10.36	0.67	0.081	1.97	0.109	
		SD	41.3	0.10	0.011	0.006	0.038	0.09	0.13	1.43	0.07	0.009	0.17	0.034	
1%		Mean	333.5	2.10	0.021	0.029	0.166	0.88	1.28	10.10	0.66	0.082	1.88	0.113	
		SD	37.2	0.06	0.004	0.005	0.092	0.08	0.11	1.35	0.08	0.010	0.18	0.026	
5%		Mean	326.2	2.06	0.022	0.033	0.148	0.83	1.22	9.50	0.62	0.081	1.89	0.101	
		SD	35.2	0.09	0.005	0.008	0.049	0.08	0.09	1.01	0.08	0.012	0.17	0.035	

*: p<0.05